Aus der Abteilung Dermatologie I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Rassner
der Hautklinik der Universität Tübingen

NOSOLOGIE DES NETHERTON-SYNDROMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Peter Seitz
aus Buchen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543928_0113

Aus der Abteilung Dermatologie I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Rassner
der Hautklinik der Universität Tübingen

NOSOLOGIE DES NETHERTON-SYNDROMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Peter Seitz
aus Buchen

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Lischka
2. Berichterstatter:	Professor Dr. K.H. Niessen

Meiner Frau
und
meinen Eltern
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Historischer Überblick und Fragestellung	1
1.2.	Literaturübersicht und Nomenklatur	4
2.	KRANKHEITSBILD UND VERLAUF	14
2.1.	Definition des Netherton-Syndroms	14
2.2.	Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	14
2.3.	Rassendisposition	16
2.4.	Genetik	16
2.5.	Klinik und Verlauf des Netherton-Syndroms	20
2.5.1.	Hautveränderungen	20
2.5.2.	Haarveränderungen	23
2.5.3.	Atopische Diathese	24
2.6.	Laboratoriumsbefunde	27
2.7.	Histologische und elektronenmikroskopische Befunde	32
2.8.	Haarbefunde	35
2.8.1.	Licht- und rasterelektronenmikroskopische Befunde	35
2.8.2.	Histochemische Untersuchung	36
2.8.3.	Häufigkeit pathologischer Haarbefunde	37
2.9.	Assoziierte Symptome	39
2.10.	Differentialdiagnose	40
2.11.	Therapie	41
3.	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES NETHERTON-SYNDROMS	43
4.	GEGENÜBERSTELLUNG VON ICHTHYOSIS LINEARIS CIRCUMFLEXA UND NETHERTON-SYNDROM	46

Seite

5. EINORDNUNG DES NETHERTON-SYNDROMS 51

6. KASUISTISCHE ZUSAMMENSTELLUNG DES KRANKENGUTES DER UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK TÜBINGEN 55

7. ABBILDUNGEN 61

8. ZUSAMMENFASSUNG 71

9. LITERATURVERZEICHNIS 73

DANKSAGUNG

LEBENSLAUF

UNIV. LEIDEN BIBL.

1. EINLEITUNG

1.1. Historischer Überblick und Fragestellung

Das von NETHERTON (45) im Jahre 1958 unter der Benennung "A Unique Case of Trichorrhexis Nodosa 'Bamboo Hairs'" beschriebene Krankheitsbild wird heute von den meisten Autoren als Netherton-Syndrom bezeichnet.
Es handelte sich um ein vierjähriges Mädchen, das ihm bereits im Jahre 1949 vorgestellt wurde und das seit Geburt an ichthyosiformen Hauterscheinungen unter dem Bild der trockenen Form einer Erythrodermia congenita ichthyosiformis erkrankt war. Die Veränderungen fanden sich vorwiegend am Rumpf und an den Extremitäten. Zeitweise bestand Juckreiz. Der Verlauf ging mit Phasen partieller Remission einher, ohne daß es zu einer vollständigen Abheilung kam. Das Kopfhaar war glanzlos, trocken und so brüchig, daß es nur bis zu einer Länge von 3 - 4 cm auswuchs. Lichtmikroskopisch zeigte der Haarschaft uncharakteristische Verdickungen, die an den Knoten eines Bambusstabes erinnerten. Auffällig war eine Neigung zu Infektionen des Respirationstraktes. Der körperliche Untersuchungsbefund und die Laborwerte waren abgesehen von einer relativen Eosinophilie unauffällig. In der Familie waren Hauterscheinungen nicht bekannt. Hinweise auf eine atopische Diathese fanden sich nicht.
Im Jahre 1956 wurde ihm die gleiche Patientin, jetzt 11 Jahre alt, erneut vorgestellt. Während die Hauterscheinungen unverändert bestanden, war ein Teil der Kopfhaare bis zur normalen Länge ausgewachsen. Die bambusstabähnlichen Knoten waren unverändert nachweisbar.

WILKINSON et al. (71) berichteten im Jahre 1964 unter Berücksichtigung der Fälle von NETHERTON (45) und MARSHALL et al. (Zit.n. 71) sowie eines eigenen Falles über die Kombination einer atopischen Diathese mit knotenartigen Verdickungen des Haarschaftes und der trockenen Form einer Erythrodermia congenita ichthyosiformis und postulierten

diese Trias als Netherton-Syndrom. Als Terminus für die Haarschaftveränderungen führten sie den Begriff der Trichorrhexis invaginata ein.

SCHNYDER et al. (60) fanden im Jahre 1968 bei zwei Patienten mit Strukturanomalien des Haarschaftes, unter anderen eine Trichorrhexis invaginata, Hautveränderungen, die dem Krankheitsbild der Ichthyosis linearis circumflexa entsprachen. Die Benennung dieser Genodermatose geht auf COMÈL (11) zurück. Er beschrieb im Jahre 1949 bei einer 23-jährigen Patientin ichthyosiforme Hautveränderungen, die seit Geburt bestanden, und durch umschriebene, wandernde, polyzyklisch lineare, erythematöse Erhebungen über die Hautoberfläche charakterisiert waren. Die Haare waren klinisch normal entwickelt.

Im Jahre 1954 veröffentlichten MIESCHER et al. (43) einen analogen Fall unter der Diagnose "Kongenitale circinäre Dermatose, Typus Eczématide papulo-circinée migratrice Darier" sowie später den gleichen Fall STORCK et al. (65) unter der Diagnose "Kongenitale ekzematoide circinäre Dermatose(sog. Ichthyosis linearis circumflexa Comèl)". Es handelte sich um einen 19-jährigen Lehrling, bei dem die Hauterscheinungen ebenfalls seit Geburt bestanden. Das klinische Bild war dem von COMÈL (11) beschriebenen ähnlich, wobei jedoch zusätzlich eine Aussaat kleinster, etwa stecknadelkopfgroßer Papeln mit Schuppen und Schuppenkrusten beobachtet wurden. Die Kopfhaare waren fein und brüchig. Die mikroskopische Nachbeurteilung von SCHNYDER et al. (60) ergab eine Strukturanomalie vom Typus der Trichorrhexis invaginata (sog. Bambus-Haar) wie beim Netherton-Syndrom beschrieben.

Im Jahre 1956 haben BAZEX et al. (7) ein Krankheitsbild unter der Diagnose "Érythèmes Circinés Variables, Érythèmes Peri-Orificiels Et Hypotrichose Congenitaux" vorgestellt. Es handelte sich dabei um eine 49-jährige

Patientin, die seit den ersten Lebenswochen an variablen, circinären Erythemen mit randständiger, colorettartiger Schuppung erkrankt war. Zusätzlich fand sich ein konstantes, periorifizielles Erythem und eine Hypotrichose. SCHNYDER et al. (59) haben dieser Dermatose Eigenständigkeit zugeschrieben und sie als Bazex-Dupré-Reilhac-Syndrom den atypischen Erythrokeratodermien zugeordnet. Es waren dann wiederum BAZEX et al. (8), die im Jahre 1972 ihren eigenen Fall aus dem Jahre 1956 erneut publizierten und dem Netherton-Syndrom zuordneten.

Die Veröffentlichungen, die in Folge über das Krankheitsbild erschienen, beschäftigten sich überwiegend mit der licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung der Haut- und Haarveränderungen. In den letzten Jahren haben HINTNER et al. (30) auf einen Defekt der zellulären Immunität beim Netherton-Syndrom aufmerksam gemacht und vorgeschlagen, den Immundefekt in die Leitsymptomatik aufzunehmen.

Die vorliegende Arbeit machte es sich zum Ziel, aus einer Sichtung der möglichst komplett zusammengetragenen Literatur sowie aus Erfahrungen mit Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen in synoptischer Darstellung die heute bekannten Fakten über das Netherton-Syndrom zusammenzustellen.

Da in den letzten Jahren von mehreren Autoren (18,41,60) das Netherton-Syndrom und die Ichthyosis linearis circumflexa Comèl als eine klinische Entität aufgefaßt wurden, erschien eine Übersicht über die seit COMÈL (11) im Jahre 1949 erschienenen Veröffentlichungen beider Krankheitsbilder sinnvoll und nötig.

1.2. Literaturübersicht und Nomenklatur

Es wurden alle erreichbaren Fälle der Weltliteratur über das Netherton-Syndrom und die Ichthyosis linearis circumflexa vom Jahre 1949 an gesammelt, in chronologischer Reihenfolge in der Tabelle I zusammengestellt und gleichzeitig eine Gegenüberstellung von Hautbefund, Haaranomalie und atopischer Diathese vorgenommen. Wegen der Heterogenität des Hautbefundes wurden beide Krankheitsbilder unter den verschiedensten Benennungen veröffentlicht, die nachfolgend zeitlich geordnet aufgeführt sind:

Ichtyosis linearis circumflexa (COMÈL 1949)

Kongenitale circinäre Dermatose
MIESCHER et al. 1954)

Érythèmes Circinés Variables, Érythèmes Peri-Orificiels Et Hypotrichose Congénitaux
(BAZEX et al. 1956)

Erythroderma ichthyosiforme systematisatum figuratum (KUSKE et al. 1957)

Erythrodermia congenita ichthyosiformis
(NETHERTON 1958)

Genodermatosa eritematoscuamoasa circinata, variabila (MAISLER et al. 1958)

Dyskeratosis ichthyosiformis congenita migrans
(STEVANOVIC et al. 1958)

Erythrokeratodermia figurata variabilis Typ Mendes da Costa (FANINGER et al. 1961)

Ichthyosis serpentina (CURTH 1962)

Netherton's disease (WILKINSON et al. 1964)

Generalized Skin Eruption (ANDREWS 1964)

Eritrocheratodermie variabili: ittiosi lineare circonflessa (Comèl) (SANTOIANNI et al. 1968)

Erythrokeratoderma with hypotrichosis and periorificial erythema (Bazex-Dupré) (DOBRESCU et al. 1973).

Tabelle I: Literaturübersicht

Jahr	Autor		Alter u. Geschlecht	Haut	Haar	Atopie
1949	COMÈL		23 J., ♀	ILC	normal	-
1954	MIESCHER et al.	*	19 J., ♂	KCD	TI	-
1956	BAZEX et al.	**	49 J., ♀	EPH	TN	-
	FRANK		23 J., ♂	ILC	fein dünn	-
1957	KUSKE et al.		17 J., ♀	ILC KCD EISF	-	Milch-schorf
1958	NETHERTON	*	4 J., ♀	ECI	TI	Asthma, Urti-karia
	STEVANOVIC et al.		20 J., ♂	DIC	normal	-
	MANOK		20 J., ♂	ILC	dünn	-
1959	FLECK		18 J., ♀	ILC	-	-
1960	STORCK et al.		45 J., ♀	ILC	-	Asthma
1961	FANINGER et al.		16 J., ♀	ILC EFV EPH	normal	-
	VINEYARD et al.		6 J., ♀	ILC	normal	-
			11 J., ♂	ILC	normal	-
	MARSHALL et al.	*	4 J., ♀	ECI ILC	TI PT	Urti-karia
	DIMITROWA et al.	*	18 J., ♂	ILC	TI PT	Gastroin-testinale Störungen

Tabelle I: Fortsetzung Literaturübersicht

Jahr	Autor		Alter u. Geschlecht	Haut	Haar	Atopie
1962	CURTH	**	22 J., ♀	IS	TNa	Asthma
	SCHNEIDER et al.		5 J., ♂	ILC	klin. pathol.	Milch-schorf
1963	RUZICKA et al.		18 J., ♀	ILC	normal	-
1964	WILKINSON et al.	*	3 1/2 J., ♀	ECI	TI	Urti-karia Quincke ödem
	ANDREWS		24 J., ♂	ILC	-	-
			12 1/2J., ♀	ILC	-	-
	VILANOVA et al.	**	14 J., ♀	ECI	PT	-
	LITVINOK et al.		11 J., ♀	ILC	-	-
1966	FLEGER et al.		5 1/2J., ♂	ILC	-	-
1967	STANKLER et al.	*	5 1/2J., ♀	ILC	TI	Asthma, Urtikar Exacerb tion der Hau schein auf Nüs
		*	1 1/2J., ♀	ILC	TI	ø
1968	SANTOIANNI et al.		- -	ILC	-	-
			- -	ILC	-	-

Tabelle I: Fortsetzung Literaturübersicht

Jahr	Autor		Alter u. Geschlecht	Haut	Haar	Atopie
1968	SCHNYDER et al.	*	14 J., ♀	ILC	TI PT	Ø
		*	44 J., ♀	ILC	TI	-
1968	PORTER et al.	**	2 1/2J., ♂	XRI	TI	Flush u. Atemnot nach Genuß v. Eigelb
1969	GIANOTTI	*	1 1/2J., ♀	EPH	TI	Ø
		*	1 1/2J., ♀	EPH	TI	Verschl. d.Haut n. Genuß von Nüssen
	STEVANOVIC	*	34 J., ♂	ILC	TI	Asthma
		*	35 J., -	ILC	TI	Perenniale Rhinitis mit saisonaler Verschl.
	MEANS et al.	*	10 J., ♀	ILC	TI	Asthma, Urtikaria, Quincke-ödem
	ALTMAN et al.	*	22 J., ♀	ILC	TI PT	Ø
		*	11 J., ♀	ILC	TI PT	Asthma, Pruritus n. Genuß v. Nüssen
1969	SALAMON et al.	*	10 J., ♀	ILC	TI PT	Pruritus auf Bohnen u. pos. Testreaktion

Tabelle I: Fortsetzung Literaturübersicht

Jahr	Autor		Alter u. Geschlecht	Haut	Haar	Atopie
1969	SALAMON et al.	*	1 J., ♀	ILC	TI	Quincke-ödem auf Nüsse und pos. Test-reaktion
		*	6 J., ♂	ILC	TI	Asthma, Nahrungs-mittel-allergie
	GREITHER		8 J., ♂	ILC	-	-
	EHLERS et al.		16 J., ♀	ILC	normal	Ø
			13 J., ♂	ILC	normal	Milch-schorf
		**	19 J., ♀	ILC	TN	-
1970	KUSKE et al.	*	4 J., ♀	ILC	TI	-
1971	HURWITZ et al.	*	36 J., ♂	ILC	TI	Ø
	PUCCINELLI	*	- -	ILC	TI	-
	JULIUS et al.	*	8 J., ♂	ILC	TI	Ø
	DEGOS et al.	**	8 J., ♀	IV	TI	Endog. Ekzem u. Flush auf Nüsse u. Schokolade
	TAY	**	11 J., ♂	ECI	PT TNa	Ø
		**	9 J., ♀	ECI	PT TNa	Ø
		**	2 Mon., ♂	ECI	PT TNa	Ø

Tabelle I: Fortsetzung Literaturübersicht

Jahr	Autor	Alter u. Geschlecht	Haut	Haar	Atopie
1971	SEDLACEK et al.	16 J., ♀	ILC	Ø	Ø
1972	SALAMON et al.	* 8 J., ♀	ILC	TI	pos. Hauttests
		* 6 J., ♀	ILC	TI	pos. Hauttests
	HERSLE	* 6 J., ♀	ILC	TI PT	Asthma, Urtikaria, Quinckeödem n. Fisch
	GREITHER	16 J., ♂	ILC	-	-
	NÖDL	34 J., ♀	ILC	normal	-
1973	DOBRESCU et al.	** - ♀	EHPE	Hypotrichose	-
	CURBAN	49 J., ♂	ILC	-	-
	ADAMSON	* 10 J., ♀	ILC	TI PT	-
	CALAS et al.	* 26 J., ♀	ILC	TI PT	Asthma, endog. Ekzem
1974	MEVORAH et al.	* 10 J., ♀	ILC	TI	Asthma, Quincke Ödem auf Nahrungsm.
		* 3 J., ♀	ILC	TI PT	Asthma
		* 13 J., ♂	ILC	TI	Asthma, Allerg. Rhinitis

Tabelle I: Fortsetzung Literaturübersicht

Jahr	Autor	Alter u. Geschlecht	Haut	Haar	Atopie
1975	THORNE et al.	* - -	ILC	TI	positiv
		* - -	GIE	TI	positiv
	BARRIÉRE et al.	* 14 J., ♀	ILC	TI PT	Gesichts-ödem auf Nüsse
1976	LADJIMI et al.	* 33 J., ♂	ILC	TI	Asthma, Pruritus auf Nüsse, polyval. Sensibilis.
	GRUPPER et al.	- ♀	ILC	-	-
		- ♂	ILC	-	-
		- ♂	ILC	-	-
1977	DUPERRAT et al.	* 19 J., -	ILC	TI	Endog. Ekzem
1978	MICHALOWSKI et al.	*6 Mon., ♂	ECI	TI PT	Ø
	VELLER FORNASA et al.	* 38 J., ♀	ILC	TI	positiv
	DUPRÉ et al.	** 23 J., ♂	ILC	TN	Ø
		** 7 J., ♀	ILC	PT	Juckreiz auf Milch u. Schweinefleisch
		** 3 J., ♀	ILC	PT	Juckreiz auf Milch und Schweinefleisch
		**3 Mon., ♂	E VE	Alo-pezie	Gastroin-testinale Störungen

Tabelle I: Fortsetzung Literaturübersicht

Jahr	Autor		Alter u. Geschlecht	Haut	Haar	Atopie
1978	ORFANOS	*	13 J., ♂	ILC	TI	Asthma
	PECK et al.	*	- -	ILC	TI	-
1979	RUBISZ-BRZEZIŃSKA et al.	*	3 1/2 J., ♀	ILC	TI	-
	ZINA et al.		8 J., ♀	ILC	Ø	positiv
		*	15 J., ♂	ILC	TI	positiv
1980	NAGATA	*	22 J., ♀	ILC	TI	Ø
	HINTNER et al.	*	12 J., ♂	ILC	TI	Asthma, Rhinitis, Konjunktivitis
		*	23 J., ♂	ILC	TI PT	-
1982	ALBRECHT-NEBE et al.	*	14 J., ♀	ILC	TI PT	Rhinitis, Konjunktivitis

Legende zur Tabelle I:

ILC	=	Ichthyosis linearis circumflexa
KCD	=	Kongenitale circinäre Dermatose
EPH	=	Érythèmes Circinés Variables
EISF	=	Erythroderma ichthyosiforme systematisatum figuratum
ECI	=	Erythrodermia congenita ichthyosiformis
DIC	=	Dyskeratosis ichthyosiformis congenita migrans
EFV	=	Erythrokeratodermia figurata variabilis
IS	=	Ichthyosis serpentina
XRI	=	X-chromosomal rezessive Ichthyose
IV	=	Ichthyosis vulgaris
EHPE	=	Erythrokeratoderma with hypotrichosis and periorificial erythema
GIE	=	Generalized Skin Eruption
VE	=	Variable Erytheme
E	=	Erythrodermie
TI	=	Trichorrhexis invaginata
PT	=	Pili torti
TN	=	Trichorrhexis nodosa
TNa	=	Trichorrhexis nodosaartig
Ø	=	unauffällig
-	=	Angaben fehlen
*	=	Netherton-Syndrom
**	=	obligosymptomatisches Netherton-Syndrom
keine Markierung	=	Ichthyosis linearis circumflexa

2. KRANKHEITSBILD UND VERLAUF

2.1. Definition des Netherton-Syndroms

Die Eigentümlichkeiten des Netherton-Syndroms werden heute von den meisten Beschreibern in obligate und fakultative Symptome eingeteilt (18,26,30).

Als obligat gelten:

- erbliche Determination
- Ichthyosiforme Hauterscheinungen vom Typ einer Ichthyosis linearis circumflexa Comél oder einer Erythrodermia congenita ichthyosiformis Brocq-Übergänge zwischen beiden sind möglich-
- Haaranomalien überwiegend vom Typ der Trichorrhexis invaginata.

Als fakultativ gelten:

- Immundefekt
  Atopie
  Infektneigung
- geistiger und körperlicher Entwicklungsrückstand
- neurologische Störungen
- Hyperaminoacidurie
- Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

2.2. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung

Das Netherton-Syndrom ist eine seltene Erkrankung. Insgesamt werden in der Literatur 60 Einzelbeobachtungen mitgeteilt. Davon erfüllen 14 Fälle nicht vollständig die unter 2.1. aufgeführten Kriterien. Es handelt sich dabei um Befunde

mit Hypotrichose/Alopezie, Pili torti, Trichorrhexis nodosa und Trichorrhexis nodosaartigen Haaranomalien oder ichthyosiformen Hauterscheinungen vom Typ der Ichthyosis serpentina, der Ichthyosis vulgaris, der X-chromosomal rezessiven Ichthyose und der variablen Erytheme bzw. Erythrodermie jeweils in Verbindung mit einem obligaten Symptom der Erkrankung.

Bei der Geschlechtsverteilung wird von allen Autoren eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts hervorgehoben. Tabelle II zeigt eine Zusammenstellung der Geschlechtsverteilung beim Netherton-Syndrom. Das weibliche Geschlecht überwiegt mit 36 Fällen, die männlichen sind mit 18 Fällen vertreten. Keine Angaben wurden in 6 Fällen gemacht. Das Verhältnis weiblich : männlich beträgt 2 : 1. Das Verhältnis unter den Geschwistern weiblich : männlich beträgt 3 : 1.

Tabelle II: Geschlechtsverteilung

Geschlecht	Gesamt n = 60	Geschwister n = 12
♀	36	9
♂	18	3
keine Angaben	6	-

2.3. Rassendisposition

Angaben zur Rassendisposition werden in der Literatur nicht gemacht.
Obwohl das Netherton-Syndrom in allen Rassen beobachtet wird (ALTMAN et al. (4) berichtete über eine 11-jährige, CURTH et al. (13) über eine 22-jährige Negerin, NAGATA (44) über eine 22-jährige Japanerin und TAY (66) über drei Geschwister einer chinesischen Familie) scheint eine Bevorzugung der weißen Rasse vorzuliegen.

2.4. Genetik

Beim Netherton-Syndrom handelt es sich offenbar um eine Genodermatose. Die Hauterscheinungen sind meistens bei Geburt zu erkennen oder erscheinen im Laufe der ersten Tage post partum. Weniger häufig entstehen sie nach einigen Wochen oder Monaten. In einem Fall (12) traten die Hauterscheinungen erst im 5. Lebensjahr unter dem Bild einer Ichthyosis serpentina auf. Der Haarausfall mit Trichorrhexis nodosaartigen Veränderungen bestand seit dem 9. Lebensmonat.
Die Beurteilung der Art der Vererblichkeit ist unter anderem dadurch erschwert, daß die Erkrankung bisher in allen Fällen spontan in einer Generation auftrat. Ein sicheres Auftreten in zwei Generationen konnte bislang nicht beobachtet werden. Auch ein Überspringen von Generationen wurde nicht mitgeteilt. Es waren überwiegend Solitärfälle, über die in kasuistischen Beiträgen berichtet wurde.

Familiäres Vorkommen ist in drei Familien (55,56,62) bei zwei Geschwistern und in zwei Familien (18,66) bei drei Geschwistern bekannt (Tabelle III). Dies entspricht 20 % aller mitgeteilten Fälle.

Blutsverwandtschaft der Eltern kann in sieben Fällen (18 %) nachgewiesen werden (Tabelle III). Darunter finden sich zwei Geschwisterpaare. Die Verwandtschaftsverhältnisse entsprechen zwei Mal Vetter I. Grades (26,66), je ein Mal Vetter III. und IV. Grades (43,71). In drei Fällen (10,35,56) werden sie nicht genauer bezeichnet.

Die Familienanamnese weist in sieben Fällen (2,4,14,30,41, 62,71) auf eine atopische Diathese, in zwei Fällen (60,71) auf eine Psoriasis vulgaris; in je einem Fall haben Geschwister Haarausfall (13) bzw. ähnliche Hauterscheinungen (60). In drei Fällen sind Geschwister im Säuglingsalter verstorben, wobei einer unter dem Aspekt eines Kollodiumbaby's verstarb (35). Von den beiden anderen hatte der eine ein rotes Gesicht und rote Flecken am ganzen Körper (41), beim anderen vermutete man die gleiche Grunderkrankung (Zit.n. 71).

Anfangs vermutete man eine geschlechtsgebundene Anomalie, die nur beim weiblichen Geschlecht auftritt. Wie bereits erwähnt, können beide Geschlechter befallen sein, allerdings mit einer deutlichen Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Die Befunde deuten am ehesten auf einen autosomal-rezessiven Erbgang mit größerer Penetranz beim weiblichen Geschlecht hin (4,60).

Tabelle III: Genetik

Jahr	Autor	Geschlecht	Konsanguinität	Familien-anamnese
1954	MIESCHER et al.	♂	Eltern Vetter IV. Grades	unauffällig
1961	MARSHALL et al.	♀	keine	Bruder mit 4 Wo. gestorben
1962	CURTH	♀	-	eine Schwester Haarbruch
1964	WILKINSON et al.	♀	Eltern Vetter III. Grades	Mutter: Psoriasis Vater: Atopiker
1967	STANKLER et al.	♀ ♀ Geschwister	keine	Mutter: Ekzem Onkel: Asthma
1968	SCHNYDER et al.	♀	keine	In d. Familie 3 an Psoriasis erkrankt
		♀	-	1 Bruder ähnl. Hauter-scheinungen
1969	GIANOTTI	♀	Eltern Vetter I. Grades	unauffällig
	ALTMAN et al.	♀	-	Schwester: Asthma
	SALAMON et al.	♀ ♀ Geschwister	keine	unauffällig
	TAY	♂ ♂ ♀	Eltern Vetter I. Grades	unauffällig

Tabelle III: Fortsetzung Genetik

Jahr	Autor	Geschlecht	Konsanguinität	Familien-anamnese
1971	DEGOS et al.	♀	keine	Atopie in dre Generationen
1972	SALAMON et al.	♀ ♀ Geschwister	vorhanden	unauffällig
1973	CALAS et al.	♀	Eltern Vetter	unauffällig
1974	MEVORAH et al.	♀	keine	Mutter: Asthma u. Ekzema infar tum
		♂	keine	Zwillings-bruder n. 7 Wo. gestorb
1976	LADJIMI et al.	♂	vorhanden	Bruder als Kollodium-baby gestorbe
1978	DUPRÊ et al.	♂	-	Bruder: Epilepsie
		♀ ♀ ♂ Geschwister	-	-
1980	HINTNER et al.	♂	keine	Großvater: Asthma
1982	ALBRECHT-NEBE et al.	♀	-	Großmutter: Pollinosis u. endog. Ekzem

Hinweise auf Beschwerden, die auf eine allergische Reaktion beim Netherton-Syndrom hindeuten, werden von zahlreichen Autoren gemacht (Tabelle I).
Bezogen auf die Gesamtzahl aller Patienten finden sich 28 Fälle (46 %), bei denen klinisch eine allergische Reaktion zu vermuten ist. Bei 12 Fällen findet sich kein Hinweis; bei 20 Kranken fehlen die Angaben (Tabelle I).
Bei der Mehrzahl der Patienten werden Asthma bronchiale (16 Mal), Urtikaria bzw. Quincke Ödem (9 Mal) und/oder Pollinosis (4 Mal) beobachtet. Insbesondere auf diverse Nahrungsmittel zeigen sich Juckreiz (5 Mal) und je 2 Mal Exazerbationen der Hauterscheinungen, flushartige Rötungen und gastrointestinale Störungen. Als Ursache der nutritiv ausgelösten Beschwerden konnten in der Mehrzahl der Fälle Nüsse (7 Mal), Bohnen (2 Mal) und je 1 Mal Tomaten, Fisch, Schweinefleisch und Milch nachgewiesen werden (4,6,14,18, 26,29,35,55,62).

Infektanfälligkeit bei Patienten mit Netherton-Syndrom scheint ebenfalls ein häufig anzutreffender Befund zu sein. Gewöhnlich werden dabei Infektionen des oberen Respirationstraktes und der Haut beobachtet (4,45,60,66).
DUPRÉ et al. (18) berichteten über ein 14 Monate altes Kleinkind mit kongenitaler Erythrodermie und Haaranomalien, das seit dem dritten Lebensmonat an einer schweren Coli-Sepsis, rezidivierenden purulenten Staphylokokkeninfektionen der Augen und an einem generalisierten Ekzema herpeticatum Typ Kaposi-Juliusberg hospitalisiert war. Zusätzlich bestand ein Malabsorptionssyndrom mit Diarrhoen. Trotz fehlender Hypogammaglobulinämie hielten die Autoren einen Immundefekt für sehr wahrscheinlich.
Über zwei weitere, ungewöhnliche Fälle mit der klassischen Symptomatik eines Netherton-Syndroms berichteten HINTNER et al. (30). Beide Patienten (12 bzw. 23 Jahre alt) zeigten eine ausgeprägte Neigung zu Pyodermien und Infektionen anderer Art. Der Stamm und alle Extremitäten

waren mit zahlreichen Verrucae vulgares und Verrucae planae übersät. Die Ausdehnung erinnerte an das Bild einer Epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz. Zusätzlich entwickelte ein Patient am linken Handrücken ein Plattenepithelkarzinom (Grad II nach Broders). Als Ursache sehen die Autoren einen zellulären Immundefekt an, den sie bei beiden Patienten nachweisen konnten. Die Immunglobuline waren, außer einer Erhöhung von IgE, qualitativ und quantitativ im Normbereich.

2.6. Laboratoriumsbefunde

Die allgemeinen Laborbefunde liegen bei Patienten mit Netherton-Syndrom im Normbereich. Tabelle IV gibt einen Überblick über pathologische Parameter und ihre Häufigkeit.

Zahlreiche Autoren konnten bei ihren Patienten mit Netherton-Syndrom eine vermehrte Ausscheidung der Aminosäuren im Urin nachweisen. Von den 60 bekannt gewordenen Fällen wurden 37 dahingehend untersucht. Bei 13 Patienten (35 %) kann eine Hyperaminoazidurie nachgewiesen werden. Ein einheitliches Muster der Ausscheidung von Aminosäuren ist nicht nachweisbar. Eine Zusammenstellung der im Urin nachgewiesenen Aminosäuren zeigt Tabelle V. Nicht berücksichtigt wurde der Befund von DEGOS et al. (14), da genaue Angaben über das Ausscheidungsmuster fehlten.
WILKINSON et al. (70), die zum ersten Mal auf eine Hyperaminoazidurie aufmerksam machten, konnten bei einer Kontrolle der Befunde keine wesentliche Änderung feststellen.
GIANOTTI et al. (26) fanden eine vermehrte Ausscheidung von Threonin, Tyrosin und Phenylalanin. Bei Mehrfachuntersuchungen zeigten sich qualitativ und quantitativ unterschiedliche Befunde. Auffällig war eine erhöhte Ausscheidung von Aminosäuren im Zusammenhang mit einer Verschlechterung des Hautzustandes besonders nach Genuß

von Walnüssen. Über ähnliche Befunde einer intermittierenden Hyperaminoazidurie berichteten GIANOTTI et al. (26), STEVANOVIC et al. (63) und STANKLER et al. (62). Letztgenannter Autor weist darauf hin, daß ekzematöse Eruptionen bei der Phenylketonurie, bei der Hartnup-Krankheit und beim Aldrich's-Syndrom, während Haarbrüchigkeit bei der Homocystinurie und bei der Arginosuccininurie gesehen werden. Bei seiner Patientin war besonders Histamin in großen Mengen im Urin nachweisbar; er weist darauf hin, daß neurodermitisähnliche Hauterscheinungen bei Kindern durch histaminfreie Diät hervorgerufen werden können.

Eine Hypogammaglobulinämie, auf die WILKINSON et al. (70) zum ersten Mal hinwiesen, kann bei späteren Untersuchungen anderer Autoren nicht mehr beobachtet werden. Dagegen berichteten STEVANOVIC et al. (63), MEVORAH et al. (41), DUPRÉ et al. (18) und HINTNER et al. (30) bei ihren Patienten über eine Erhöhung der Immunglobuline IgG und IgM.

Eine Eosinophilie wird in neun Fällen mitgeteilt. Die Werte liegen zwischen 6 und 28 rel. % (Tabelle IV).

Auf eine Erhöhung des Gesamt IgE bei ihrer Patientin wiesen CALAS et al. (10) hin. Entsprechende Untersuchungen wurden bei fünf Kranken durchgeführt und bei vier Fällen eine Erhöhung des Gesamt IgE festgestellt. Die Werte liegen zwischen 460 - 4000 U/ml. Bei der Patientin von BARRIÉRE et al. (6) waren sie im Normbereich.

Auf das Vorliegen eines zellulären Immundefektes bei zwei Kranken mit Netherton-Syndrom machten HINTNER et al. (30) aufgrund der Beobachtung der verminderten In-vitro-Stimulierbarkeit der Lymphozyten, der Verminderung der Lymphozyten im Spontanrosettentest und des negativen Ausfalls des Intracutantestes mit bakteriellen Antigenen aufmerksam. Die gleichen Untersuchungen haben ALBRECHT-NEBE et al. (2) bei ihrem Patienten durchgeführt. Sie konnten ebenfalls

einen negativen Ausfall des Intracutantestes auf Recall-Antigene feststellen. Die relative Zahl peripherer T-Lymphozyten (E-Rosetten-Test), B-Lymphozyten (F_c- und C_3-Rezeptoren; EA-Rosetten und EAC-Rosetten) waren unauffällig. Im Lymphozytentransformationstest war eine gute Stimulierbarkeit mit Phythämagglutinin nachweisbar.

Tabelle IV: Laborpathologika

Pathologika	Anzahl	Autor	
Hyperamino-azidurie	13	WILKINSON et al.	1964
		STANKLER et al.	1967
		GIANOTTI et al.	1969
		STEVANOVIC et al.	1969
		ALTMAN et al.	1969
		SALAMON et al.	1969
		DEGOS et al.	1971
		LADJIMI et al.	1976
		MICHALOWSKI	1978
		HINTNER et al.	1980
Hypogamma-globulinämie	1	WILKINSON et al.	1964
IgE erhöht	4	CALAS et al.	1974
		HINTNER et al.	1980
		ALBRECHT-NEBE et al.	1982
Eosinophilie	9	MIESCHER et al.	1954
		NETHERTON	1958
		GIANOTTI et al.	1969
		ALTMAN et al.	1969
		SALAMON et al.	1969
		CALAŞ et al.	1974
		DUPRE et al.	1978
zellulärer Immundefekt	2	HINTNER et al.	1980

Tabelle V: Aminosäureausscheidung

	WILKINSON 1964	STANKLER 1967	GIANOTTI 1969	STEVANOVIC 1969	ALTMAN 1969	SALAMON 1972	LADJIMI 1976	MICHALOWSKI 1978	HINTNER 1980
Alanin	(+)								
∝-Amino-BS.									(+)
Arginin						+			
ß-Amino-BS.					(+)				
Cystin	(+)								
Glutamin-S.	(+)			+	+				
Glycin	+			+					
Histidin	+	+		+					
Leucin							+		
Oxyprolin								+	
Phenylalanin			+						
Prolin								+	
Serin	+					+	+		
Threonin	(+)		+						
Tryptophan	(+)								
Tyrosin	(+)		+						

2.7. Histologische und elektronenmikroskopische Befunde

Die Angaben über die feingeweblichen Veränderungen beim Netherton-Syndrom sind nicht übereinstimmend und zwar nicht nur wegen der an einzelnen Stellen des gleichen Kranken stark wechselnden Intensität der Befunde, sondern wohl auch wegen der Vielzahl von klinisch atypischen Veränderungen, die zwischen den charakteristischen Erscheinungen einer Ichthyosis linearis circumflexa und einer Erythrodermia congenita ichthyosiformis möglich sind.

So glaubten MIESCHER et al. (43) in einer unregelmäßig verdickten Epidermis mit fleckförmig angeordneter spongiotischer Auflockerung bis zur Blasenbildung, eine ekzematöse Dermatose zu erkennen.
SCHNYDER et al. (60) sahen neben einer unregelmäßigen Akanthose des Epithels mit verlängerten Reteleisten besonders in den zentralen Zonen des Excisates leukozytäre Abszesse, die die lamelläre Hornschicht vom Epithel abheben. Sie nehmen an, daß der feingewebliche Befund von demjenigen einer kongenitalen Ichthyose abweicht und eher an das Bild einer subcornealen Pustulose erinnert.

Dagegen fanden ALTMAN et al. (4) in einer verbreiterten Epidermis neben Hypergranulose und Papillomatose, Stellen mit Parakeratose, die sie veranlaßten, den Terminus "psoriasiforme Ichthyose" vorzuschlagen.

Im allgemeinen zeigen die feingeweblichen Untersuchungen zwei charakteristische Veränderungen, die es ermöglichen, die Hautveränderungen beim Netherton-Syndrom von anderen ichthyosiformen Dermatosen zu unterscheiden:

1. Hyperplasie der Epidermis mit unterschiedlichen Formen von Hyperkeratose

2. Nachweis von eosinophilen, PAS-positiven Granula in der Epidermis

MEVORAH et al. (40) beschreiben die feingeweblichen Befunde beim Netherton-Syndrom folgendermaßen:

In der Epidermis sieht man Stellen mit verstärkter Parakeratose, mit und ohne Stratum granulare oder nur mit Hypergranulose. An anderen Stellen ist die Granularzellschicht getrennt von der Parakeratose durch ein Band von intensiv eosinophilem Material. Weniger häufig kann man Bezirke mit Orthohyperkeratose und erhaltener Granularzellschicht sehen.
Die Epidermis ist mäßig verdickt und weist ein unregelmäßig verteiltes intra- und interzelluläres Ödem auf. An einigen gut umschriebenen Stellen mit Exocytose schreitet das Ödem so weit fort, daß der Eindruck von Mikrovesikeln entsteht. In den unteren Schichten der Epidermis erscheint die mitotische Aktivität der Zellen verstärkt. Im Papillarkörper der Dermis findet man ein geringes lympho-histiozytäres Infiltrat mit einigen polymorphen Zellen um die dilatierten Gefäße.
Die Hautanhangsgebilde erscheinen normal, außer einer gelegentlich anzutreffenden osteofollikulären und acrosyringealen keratotischen Verstopfung. In kleinen, der aktiven, stufenartigen Begrenzung der serpiginösen Effloreszenzen entsprechenden Bezirken finden sich eosinophile Granula, die das Zytoplasma im oberen Stratum Malphigii enthalten. Sie füllen allmählich die ganzen Zellen. Diese veränderten Epidermiszellen vereinigen sich dann und bilden herdförmige Ansammlungen von eosinophilem Material, das die Schichten des Stratum corneum an den aktiven Rändern der Hautläsion ersetzt. Nach seinen histochemischen Eigenschaften handelt es sich bei diesem eosinophilen, PAS-positiven, diastaseresistenten, sudanschwarz-positiven Material um Glykolipoproteide, das eine gewisse Ähnlichkeit hat mit dem Keratokolloid und als Produkt einer pathologischen Verhornung auch bei anderen Erkrankungen gesehen wird.

Die ultrastrukturellen Untersuchungen von FRENK et al. (24) ergeben folgende Befunde:

Elektronenmikroskopisch auffällige, strukturelle Veränderungen beginnen in der suprabasalen Zellschicht. Die Epidermis ist verdickt und zeigt ein ausgedehntes interzelluläres Ödem. Die Tonofilamente erscheinen in der Basalzellschicht normal, zunehmend vermindert im Stratum spinosum. Parallel mit der Reduktion der Tonofibrillen geht eine Verminderung der Desmosomen einher. Die eindrucksvollsten Veränderungen werden in den oberen Schichten des Stratum spinosum und granulosum gesehen. Die Keratinozyten sind nicht abgeflacht. Sie enthalten zahlreiche, elektronenoptisch dichte, von einer Doppelmembran umgebene, rundovale Körperchen mit einem Durchmesser von 0,5 bis 2 µm, die ein feines, granuläres, fast homogenes Material enthalten. Das Desmosomen-Tonofilamentensystem ist stark reduziert. Keratohyalin und Keratinosomen fehlen.
Auf dem Niveau des Stratum corneum fließen die dichten Körperchen zu großen Massen zusammen, die manchmal nekrobiotische Kerne enthalten. Desmosomen werden nur noch selten gesehen. Eine Verhornung fehlt.
Über ähnliche Befunde berichteten ZINA et al. (72).
Sie vermuteten, daß die glykoproteinhaltigen Massen aus dem Serum stammen, da sie die amorphen Strukturen neben Gefäßen im ödematös aufgelockerten Papillarkörper auffinden konnten. Weiterhin konnten sie feststellen, daß bei transientem Verlauf der Hauterscheinungen die amorphen Massen rasch verschwinden, bei Persistenz der Veränderungen zur Ausbildung von Vesikulo-Pusteln führen. FRICHERT et al. und PROSE et al. (Zit.n. 72) konnten ähnliche Strukturen bei Patienten mit atopischer Dermatitis beobachten; die gleichen Autoren halten sie für Lysosomen.

2.8. Haarbefunde

2.8.1. Licht- und rasterelektronenmikroskopische Befunde

Bei den licht- bzw. rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen der Haare findet man die für das Netherton-Syndrom typischen Strukturanomalien des Haarschaftes.

Bereits makroskopisch sind am Einzelhaar knotige Verdickungen erkennbar.
Lichtmikroskopisch und vor allem rasterelektronenmikroskopisch sieht man am eingebetteten Haar die typischen Knoten in Form von Bambus- "gelenken" mit proximaler Pfanne und distaler Kugel. Der Haarschaft verbreitert sich von proximal nach distal und schließt nach Erreichen des größten Durchmessers mit einer wulstigen Umschlagfalte ab, die den doppelten Durchmesser des Haarschaftes ausmachen kann und die gesamte Zirkumferenz des Schaftes einnimmt. Sie umfaßt den distalen, nicht verbreiterten Haarschaft "saugnapfartig", so daß der in den proximalen invaginiert wird und so eine Knotenbildung im Sinne eines Invaginationsknotens bewirkt.

Auf Serienschnitten einer Kopfhautbiopsie erscheinen die Bambusdefekte zuerst im Mittelteil der Verhornungszone. In tieferen Ebenen sieht man sie nicht (71).
ORFANOS et al. (48) stellten fest, daß im Bereich der Invagination der Cortex häufig komprimiert wird, eine Desorientierung der Cortexfibrillen im Knotenbereich in Form gewellter, aufgefalteter und quer zur Achsenrichtung verlaufender Fibrillen zu beobachten ist, was den Eindruck einer Stauchungszone erweckt, in deren Bereich die größte Brüchigkeit des Haares besteht. Die Haarcuticula bleibt weitgehend intakt.
Das Cortexkeratin zeigt in unbefallenen Abschnitten einen normalen filamentär-fibrillären Aufbau. Im Bereich der Invagination ist sein Aufbau gestört und auffallend ungeordnet ("dystrophisches Keratin"). Zusätzlich lassen sich

in den polygonalen Inseln interfibrillärer Matrix, die oft verbreitert sind, neben den intakten Pigmentgranula stark osmiophile Einschlüsse nachweisen (48).

Neben den typischen Invaginationsknoten lassen sich noch anders aufgebaute, spindelförmige Knoten (Torsionsknoten) beobachten, die mehrere spiralig verlaufende Einziehungen und Furchen auf der Haaroberfläche haben. Diese unterscheiden sich von den Pili tortiartigen Veränderungen dadurch, daß zusätzlich zur Rotation des Haarschaftes eine Stauchung stattfindet. Daneben findet sich am freien Haaranteil ein ganzes Spektrum von Unregelmäßigkeiten in Form von Kaliberschwankungen, zopfartigen Mustern und Leukodystrophie. Außerdem werden Pili torti, Trichorrhexis nodosa und Trichorrhexis nodosaartige Veränderungen beobachtet (48). Wegen der großen Vielfalt von Haaranomalien haben STEVANOVIC et al. (63) den Terminus "Proteus"-Haare vorgeschlagen, benannt nach dem griechischen Gott Proteus, der nach Belieben sein Aussehen ändern konnte.
Ein Haarschaft kann einen oder mehrere Knoten oder Defekte aufweisen. Sie treten unregelmäßig und ohne Periodizität auf. Nicht jedes Haar muß befallen sein.

2.8.2. Histochemische Untersuchung

Auf Störungen des Aminosäurestoffwechsels wurde bereits hingewiesen. Ein falscher oder mangelhafter Einbau von Aminosäuren kann die mechanische Festigkeit des Haarkeratins herabsetzen und so zu einer Verformung des Haarschaftes führen (48). Während schwefelhaltige Aminosäuren, besonders Cystin, für die Festigkeit des Keratins wichtig sind, soll Kupfer für die Oxydation von SH- zu SS-Gruppen unbedingt erforderlich sein.
SALAMON et al. (56) überprüften den Schwefel und Kupfergehalt der Haare ihrer an Netherton-Syndrom erkrankten Patienten. Bei allen Fällen lagen die Ergebnisse im Normbereich.

2.8.3. Häufigkeit pathologischer Haarbefunde

Haarschaftanomalien sind ein obligates Symptom beim Netherton-Syndrom und können bei allen Patienten nachgewiesen werden, wenn man die Fälle von DOBRESCU et al. (16) und DURPÉ et al. (18) unberücksichtigt läßt, bei denen eine Alopecie bzw. eine Hypotrichose der Haare festgestellt wurden, eine Untersuchung der Haare jedoch nicht stattfand (Tabelle I).

Eine Zusammenstellung aller mit Trichorrhexis invaginata assoziierten Hauterscheinungen unter besonderer Berücksichtigung ihrer Häufigkeitsverteilung zeigt Tabelle VI . Hieraus geht hervor, daß Strukturanomalien des Haarschaftes unter dem Bild einer Trichorrhexis invaginata im Zusammenhang mit Hautveränderungen insgesamt 48 Mal beobachtet wurden. Nur bei einer 29-jährigen Patientin, die als Säugling Milchschorf hatte und seit dem 17. Lebensjahr über Haarausfall klagte, war eine Trichorrhexis invaginata ohne Hautveränderungen nachweisbar (37).

Bezogen auf die Gesamtzahl (60) aller Patienten mit Netherton-Syndrom wird somit eine Trichorrhexis invaginata bei 80 % aller Patienten gefunden (Tabelle VI). Am häufigsten, nämlich 39 Mal (81 %), wird sie in Verbindung mit einer Ichthyosis linearis circumflexa gesehen, drei Mal mit einer Erythrodermia congenita ichthyosiformis, zwei Mal mit variablen circinären Erythemen und je ein Mal mit anderen Dermatosen.

Andere Haarveränderungen werden nicht so häufig angetroffen bzw. mitgeteilt. Pili torti werden 15 Mal bei der Ichthyosis linearis circumflexa, davon zwei Mal auch ohne Trichorrhexis invaginata (18), und fünf Mal bei der Erythrodermia congenita ichthyosiformis gefunden; eine Trichorrhexis nodosa zwei Mal bei der Ichthyosis linearis circumflexa und ein Mal bei den variablen circinären Erythemen sowie

Trichorrhexis nodosaähnliche Veränderungen drei Mal bei der Erythrodermia congenita ichthyosiformis und ein Mal bei der Ichthyosis serpentina.

Tabelle VI: Häufigkeitsverteilung von Trichorrhexis invaginata bei Hauterkrankungen

Krankheitsbild	Anzahl	Autor
Ichthyosis linearis circumflexa	39	Tabelle I
Erythrodermia congenita ichthyosiformis	3	NETHERTON 1958 WILKINSON et al. 1964 MICHALOWSKI 1978
Génodermatoses Érythèmes circinares variables	2	GIANOTTI et al. 1969
Kongenitale circinäre Dermatose	1	MIESCHER et al. 1954
Generalisierte ichthyosiforme Eruption	1	THORNE et al. 1975
X-chromosomal rezessive Ichthyose	1	PORTER et al. 1968
Ichthyosis vulgaris	1	DEGOS et al. 1971
	48	

2.9. Assoziierte Symptome

Das Netherton-Syndrom ist Ausdruck einer epidermalen Verhornungsstörung (s. Kapitel 3). Eine Erkrankung innerer Organe gehört nicht zum Krankheitsbild.

Auf das Vorliegen assoziierter Symptome wurde in der Literatur wiederholt hingewiesen. Von der Mehrzahl der Autoren werden neurologische Störungen, körperlicher und geistiger Entwicklungsrückstand festgestellt, die etwa bei 28 % der Fälle vorkommen (Tabelle VII).
In Einzelbeobachtungen werden Anomalien des Urogenitaltraktes (32), intestinale Obstruktion mit tödlichem Ausgang (66), hypertrophe Pylorusstenose (41), Malabsorptionssyndrom Grad III (18), verzögerte sprachliche Entwicklung (14) und Leistungsversagen bei primärer psychischer Fehlhaltung und aggressiv gehemmter Persönlichkeit beobachtet (2).

Tabelle VII: Assoziierte Symptome

Diagnose	Anzahl	Autor
retardierte geistige Entwicklung	9	SCHNYDER et al. 1968 ALTMAN et al. 1969 SALAMON et al. 1969 JULIUS et al. 1971 TAY 1971 LADJIMI et al. 1976 DUPRÉ et al. 1978
verzögerte körperliche Entwicklung	8	PORTER et al. 1968 SALAMON et al. 1969 KUSKE et al. 1970 TAY 1971 ADAMSON 1973 HINTNER et al. 1980
epileptische Anfälle	2	STEVANOVIC et al. 1969 DUPRÉ et al. 1978

2.10. Differentialdiagnose

Insbesondere wegen der Polymorphie der Hauterscheinungen beim Netherton-Syndrom ist das Krankheitsbild mit zahlreichen anderen Dermatosen verwechselt worden, die somit auch differentialdiagnostisch in Frage kommen.

Klinisch sind dies vor allem wegen der zyklischen, randbetonten, zum Teil ringförmigen Morphe parasitäre Erkrankungen, besonders Mykosen, aber auch die Dermatitis herpetiformis Duhring (15,18,43). MIESCHER et al. (43) schreiben über die Hauterscheinungen ihres Patienten "der evolutive und involutive Charakter der Einzelelemente, der migrierende, circinäre Entwicklungstypus spricht für einen parasitären Prozeß".

Wegen der Lichenifikation der Beugen und den oft schubweise auftretenden ekzematösen Hauterscheinungen kommen beim Kind das Kinderekzem und beim Erwachsenen die Neurodermitis atopica in Betracht (18,55).

Ferner muß wegen der erythematös-squamösen Note an eine Schuppenflechte bzw. an ein seborrhoisches Ekzem gedacht werden (15,18).
Auch sollte wegen der bläschenförmigen Eruptionen, die sehr schnell zu Krusten eintrocknen, ein Pemphigus foliaceus und eine subcorneale Pustulose Sneddon-Wilkinson ausgeschlossen werden (15). Schließlich kann das Krankheitsbild wegen seiner morphologischen Variabilität mit den variablen Erythrokeratodermien verwechselt werden (15).

Beim Haarausfall sind es im Kindesalter besonders Haaranomalien, die zum Haarbruch führen, im Erwachsenenalter eine diffuse Alopecie und eventuell eine Alopecia areata neben Strukturanomalien des Haares, an die differentialdiagnostisch gedacht werden muß.

Histologisch sind in die Differentialdiagnose die Psoriasis vulgaris, das Ekzem, andere Formen der Ichthyose und die subcorneale Pustulose mit einzubeziehen.

2.11. Therapie

Angaben zur Therapie des Netherton-Syndroms werden in der Literatur nur spärlich gemacht. Während sich in vielen Fällen die Haarveränderungen mit zunehmendem Alter spontan bessern, neigen die Hautveränderungen zur Persistenz.

Tabelle VIII zeigt eine Zusammenstellung bisher durchgeführter Behandlungsmaßnahmen. Unter den Therapieversuchen mit Vitamin-A und Vitamin-A-Säure werden positive wie negative Resultate erzielt (17,29,31). Eine Behandlung mit Glucokortikosteroiden führte in den meisten Fällen eher zu einer Verschlechterung. Der Einsatz von Methotrexat blieb stets erfolglos. In jüngsten Publikationen wird an Einzelfällen eine Besserung durch die lokale PUVA-Behandlung, dagegen kein Effekt der systemischen PUVA-Therapie mitgeteilt. Während unter der Kombination mit PUVA und aromatischem Retinoid von HINTNER et al. (30) eine Besserung gesehen wurde, führte der Einsatz von aromatischem Retinoid allein zu einer massiven Verschlechterung der Hauterscheinungen.
Dagegen konnten ORFANOS (49) und ALBRECHT-NEBE et al. (2) bei ihren Patienten mit dem aromatischen Retinoid in niedriger Dosierung eine gute Besserung erzielen.

Tabelle VIII: Therapie

Behandlungsart	Wirkung	Autor	
Vitamin A	keine Wirkung	HURWITZ et al.	1971
	Besserung	HERSLE et al.	1972
		DUPERRAT et al.	1977
Steroide intern/extern	Exazerbation	HURWITZ et al.	1971
		RUBISZ-BRZEZINSKA et al.	1979
		NAGATA	1980
		HINTNER et al.	1980
Methotrexat	keine Wirkung	HURWITZ et al.	1971
		HINTNER et al.	1980
PUVA lokal	Besserung	NAGATA	1980
systemisch	keine Wirkung	HINTNER et al.	1980
PUVA / Retinoid	Besserung	HINTNER et al.	1980
Retinoid	Exazerbation	HINTNER et al.	1980
		PECK et al.	1978
	Besserung	ORFANOS	1978
		ALBRECHT-NEBE et al.	1982

3. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES NETHERTON-SYNDROMS

Die Ätiologie des Netherton-Syndroms ist nicht bekannt. Der konnatale Beginn und das Auftreten bei Geschwistern läßt an einen genetischen Defekt denken, über dessen Art und Umfang nichts sicheres mitgeteilt wird. Vermutet wird eine kongenitale Stoffwechselstörung, die zur übergeordneten Keratinisationsstörung führt und die Haut- und Haarveränderungen bedingt (45,62,71).

FRENK et al. (24) haben mit ihren ultrastrukturellen Untersuchungen in aktiven Zonen der Haut beim Netherton-Syndrom eine lokalisierte Verhornungsstörung nachgewiesen. Sie vermuten, daß der Prozeß der Bildung von mukoiden Massen der primäre Defekt bei dieser Erkrankung sei. THORNE et al. (67) konnten in ihren Untersuchungen durch den Nachweis einer krankhaften Keratohyalin-Synthese in der Haut diese Befunde bestätigen.
Zum gleichen Ergebnis kommen zunächst ZINA et al. (72), die feingeweblich in den Randsäumen von wandernden Erythemen homogene, rundovale, PAS-positive Gebilde kurzzeitig nachweisen konnten. Der rasche klinische Wechsel der Hauterscheinungen, der feingewebliche Nachweis von intraepithelialen Vesikulo-Pusteln mit frühem Einwandern von Leukozyten und Exoserosis sowie das schnelle Verschwinden der amorphen Massen bei transientem Verlauf der Hauterscheinungen, läßt die Autoren vermuten, daß die dermale Entzündung eine größere Rolle spielt als eine rein epidermale Verhornungsstörung.

Nach PRICE (51) läßt sich aus den Invaginationen ableiten, daß an einer Stelle des Follikels der enge Zusammenhang der Haarkutikula und der Kutikula der inneren Wurzelscheide unvollständig sein muß. Dies führt PINKUS (Zit. n. 71) auf einen Verhornungsdefekt zurück, der die Schienungsfunktion der inneren Wurzelscheide aufgrund einer tiefer erfolgenden Verhornung für das Haar vorübergehend aufhebt und damit die

Einstülpung des distalen Haarschaftes in den weiter proximalen ermöglicht. SALAMON et al. (56) weist diese Auffassung zurück, da Veränderungen bei seinen Untersuchungen an der inneren Wurzelscheide nicht nachweisbar waren. STEVANOVIC et al. (63) konnten an Serienschnitten durch den Haarfollikel eine Verdickung der äußeren Wurzelscheide durch eine segmentale Vermehrung ihrer Zellen feststellen, die mit einer abrupten Kaliberabnahme der darunterliegenden keratogenen Zone einhergeht. Sie vermuten, daß die Verdickung der äußeren Wurzelscheide eine mechanische Rolle in der Ausbildung von Formveränderungen des Haarschaftes beim Netherton-Syndrom spielt.
SALAMON et al. (55) stellen zur Pathogenese der Trichorrhexis invaginata folgende Theorie auf:

Beim Netherton-Syndrom kommt es infolge einer genetisch bedingten Enzymstörung in den anagenen Haaren periodisch zu einer kurzen, passageren Störung der normalen Keratinisation, wodurch wahrscheinlich gewisse unentbehrliche Aminosäuren periodisch und kurzdauernd nicht -oder in verminderten Mengen- in die wachsenden Haare eingebaut werden; diese Änderung der normalen Sequenz der Aminosäuren im Keratin führt zu einer Änderung der tertiären Struktur der Fibrillen und der Matrix und bedingt eine Konsistenzminderung an diesen Stellen. Nach der vorübergehenden Störung normalisiert sich die Keratinisation der Haare wieder. Der normale Abschnitt wächst im Follikel empor und stößt den Abschnitt des Haares mit verminderter Konsistenz nach oben; dieser umfaßt becherförmig den distal von ihm liegenden normalen Haarabschnitt eben wegen seiner weichen Konsistenz.
Nach ihrer Auffassung sind in der Phänogenese der Haarveränderungen des Netherton-Syndroms neben der Mutation der Strukturgene, die die Cortexproteine codieren, noch andere die Form des Haares prägende Faktoren, z.B. peristatische, in unregelmäßiger Weise wirksam. Bei allen ihren Patienten

konnten die Autoren nach Einnahme bestimmter Nahrungsmittel Juckreiz und eine Verstärkung der Hauterscheinungen beobachten. Sie halten es deshalb für möglich, daß es gleichzeitig auch zu intrafollikulären Störungen kommt, die einerseits durch einen "inborn error of metabolism", andererseits nutritiv bedingt sein können.

Nach ORFANOS et al. (48) resultiert die Verformung des Haarschaftes daher, daß abschnittsweise ein verändertes, offenbar krankhaftes Keratin gebildet wird, welches die Haarfestigkeit in den betroffenen Haarabschnitten herabsetzt und so zur Keratomalazie führt. Inwieweit dem eine primäre Störung des Aminosäurestoffwechsels zugrunde liegt, lassen sie offen. Sie weisen aber darauf hin, daß ein Mangel an schwefelhaltigen Aminosäuren, welche für die Härtung des Keratins wichtig sind, unwahrscheinlich ist, da das Kutikulakeratin, das reicher an Cystin ist als das Cortexkeratin, nicht verändert ist.

4. GEGENÜBERSTELLUNG VON ICHTHYOSIS LINEARIS CIRCUMFLEXA UND NETHERTON-SYNDROM

Die Ichthyosis linearis circumflexa stellt ein wesentliches Teilsymptom des Netherton-Syndroms dar.
Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1949 durch COMÈL (11) werden mindestens 27 Fälle mitgeteilt (Tabelle I). Unberücksichtigt blieben die Patienten von BECCHELLI et al., MAISLER et al., HATANO et al. und ESAPONIC et al., die wegen fehlender Unterlagen nicht aufgenommen werden konnten (Zit. n. 18,41).
STANKLER et al. (62) haben im Jahre 1964 als Erste auf das Vorkommen von Haaranomalien vom Typ der Trichorrhexis invaginata bei der Ichthyosis linearis circumflexa aufmerksam gemacht. Sie faßten die Hauterscheinungen der Ichthyosis linearis circumflexa als eine Variante der Erythrodermia congenita ichthyosiformis auf. In den folgenden Jahren konnten SCHNYDER et al. (60) bei einem Patienten, der zum ersten Mal von MIESCHER et al. (43) unter der Diagnose "Kongenitale circinäre Dermatose, Typus Eczématide papulo-circinée migratrice Darier" vorgestellt wurde, bei einer Nachuntersuchung seiner Haare eine Trichorrhexis invaginata nachweisen. Klinisch entsprach der Hautbefund einer Ichthyosis linearis circumflexa.
Dies führte dazu, daß von einigen Beschreibern das Netherton-Syndrom und die Ichthyosis linearis circumflexa als eine klinische Entität aufgefaßt wurden (4,18,41,60). Hierzu schreiben DUPRÉ et al.: "Mais, entre ces deux tableaux extrêmes, on note toutes les formes de passage possible et surtout un grand nombre de formes atypiques. Il est donc impossible de faire un partage entre ce que l'on appelle l'I.L.C. et ce que l'on désigne sous l'étiquette de S.N.: au lieu de les opposer, il serait préférable de les ramener dans un cadre commun" (18). Andere konnten sich dieser Meinung nicht anschließen (19, 27,47).

In einer statistischen Analyse stellten MEVORAH et al. (41) fest, daß die Trichorrhexis invaginata bis auf fünf Fälle mit einer Ichthyosis linearis circumflexa assoziiert war. Bei drei Patienten war sie mit einer Erythrodermia congenita ichthyosiformis und in je einem Fall mit einer Ichthyosis vulgaris bzw. einer X-chromosomal rezessiven Ichthyose kombiniert. Bei den erstgenannten Fällen vermuten sie, daß die Erythrodermia congenita ichthyosiformis eine erythrodermische Phase der Ichthyosis linearis circumflexa darstellt. Beim Vergleich klinischer Parameter fanden sie ein signifikant häufigeres Auftreten von atopischer Diathese und Mitbefall der Kopfhaut bei Ichthyosis linearis circumflexa mit Trichorrhexis invaginata. Am größten war der Unterschied bei Patienten mit klinisch pathologischem Haarbefund. Die Autoren schließen daraus, daß dieser fast immer mit einer Trichorrhexis invaginata assoziiert ist.

Die Tabellen IX und X zeigen eine Zusammenstellung vergleichbarer Merkmale zwischen Ichthyosis linearis circumflexa und Netherton-Syndrom. Eine statistische Auswertung erschien nicht sinnvoll, da ein Großteil der in der Literatur aufgeführten Parameter lückenhaft mitgeteilt wird.
Faßt man die Befunde aus beiden Tabellen zusammen, so kann man feststellen, daß die Ichthyosis linearis circumflexa mit und ohne Trichorrhexis invaginata

1. konnatal beginnen können, die Ichthyosis linearis circumflexa ohne Trichorrhexis invaginata in etwa der Hälfte der Fälle, aber innerhalb des ersten Lebensjahres auftritt,

2. der Vererbungsmodus gleich ist,

3. Geschwisterfälle bei beiden beobachtet werden, dagegen keine Konsanguinität der Eltern bei der Ichthyosis linearis circumflexa ohne Trichorrhexis invaginata,

4. eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei der Ichthyosis linearis circumflexa mit Trichorrhexis invaginata besteht,

5. die Hauterscheinungen nicht wesentlich differieren,

6. ein klinisch pathologischer Haarbefund bei Ichthyosis linearis circumflexa fast immer mit einer Trichorrhexis invaginata assoziiert ist,

7. assoziierte Symptome bei der Ichthyosis linearis circumflexa ohne Trichorrhexis invaginata nicht beobachtet werden,

8. eine atopische Diathese bei der Ichthyosis linearis circumflexa mit Trichorrhexis invaginata häufig, dagegen ohne selten beobachtet wird,

9. die Laborparameter differieren,

10. die feingeweblichen Befunde übereinstimmen.

Tabelle IX: Vergleichbare Merkmale zwischen Ichthyosis linearis circumflexa und Netherton-Syndrom

Allgemeines	Ichthyosis linearis circumflexa	Netherton-Syndrom
Manifestation	konnatal/ 1. Lebensjahr	konnatal
Erbmodus	autosomal - rezessiv	autosomal - rezessiv
Geschlechts-verteilung	♀ : ♂ = 1,3 : 1	♀ : ♂ = 2 : 1
Familiarität	vorhanden	vorhanden
Konsanguinität	keine	vorhanden
Histologie	"Keratokolloid"	"Keratokolloid"
Labor-pathologika	Vit. A erhöht Eosinophilie	AS-Ausscheidung erhöht IgE erhöht zell. Immundefekt Eosinophilie

Tabelle X: Vergleichbare Merkmale zwischen Ichthyosis linearis circumflexa und Netherton-Syndrom

Klinik	Ichthyosis linearis circumflexa	Netherton-Syndrom
Gesichtsbefall	häufig	häufig
Handinnenflächen / Fußsohlen frei	immer	immer
Haarausfall	ganz selten	fast immer
Nagelbefall	keiner	keiner
Assoziierte Symptome	keine	vorhanden
Atopie	selten	häufig

5. EINORDNUNG DES NETHERTON-SYNDROMS

Die Einordnung des Krankheitsbildes ist seit der Erstbeschreibung häufig Gegenstand kontroverser Diskussionen gewesen und darf auch heute noch nicht als abgeschlossen gelten.

Aus erbbiologischer Sicht ist das Netherton-Syndrom eine Genodermatose mit autosomal-rezessivem Erbgang unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.
Morphologisch besteht das Krankheitsbild aus drei verschiedenen Komponenten, einer entzündlich erythrodermischen, einer keratotischen und einer ekzematoiden.
In topographisch und morphologischer Hinsicht ist die außerordentliche Variabilität hervorzuheben.
Feingeweblich charakteristisch ist der Nachweis eines sogenannten "Keratokolloids" und intra- bzw. subcornealen Vesikulo-Pusteln in der Haut sowie osmiophilen Einschlüssen in der Haarinvagination und eine gestörte Keratohyalinsynthese in der Haut und in den Haaren.

Wegen der Erblichkeit und der zur Hyperkeratose führenden Anomalie des Verhornungsprozesses wird das Netherton-Syndrom im allgemeinen den Keratosen zugeordnet und innerhalb dieser Krankheitsgruppe entweder in die Gruppe der kongenitalen Ichthyose oder Erythrokeratodermien eingereiht bzw. als klinische Entität zwischen diesen beiden geführt. Eine Zusammenstellung vergleichbarer Merkmale dieser Dermatosen zeigt Tabelle XI und XII.

Die Mehrzahl der Autoren haben das Netherton-Syndrom wegen des frühen, meist kongenitalen Beginns, der zumindest bei Geburt ähnlichen Hauterscheinungen mit generalisierter Rötung und Schuppung der Haut, der ausgeprägten Lichenifikation in den Beugen und der oft vorhandenen Seborrhoe der Kopf- und Gesichtshaut der trockenen Form einer Erythrodermia congenita ichthyosiformis zugeordnet.

Besonders wegen der topographischen Variabilität der Hautveränderungen ohne Beteiligung der Handinnenflächen und Fußsohlen sehen einige Beschreiber ihre Zugehörigkeit bei den variablen Erythrokeratodermien (26,39,43).

Andere Autoren halten das Netherton-Syndrom für eine eigenständige Dermatose. So ALTMAN et al. (4), der auf den psoriasiformen Charakter des feingeweblichen Bildes hinweist und das Netherton-Syndrom unter dem Terminus "psoriasiform Ichthyosis" als Oberbegriff für die Ichthyosen mit psoriasiformen Veränderungen einordnet. Dagegen deuten MIESCHER et al. (43) das Krankheitsbild, ob seiner exsudativen Komponente als Ekzematid, was auch in ihrer Benennung der Erkrankung als "Eczematide papulo-circinée migratrice Darier" zum Ausdruck kommt. Nach der Meinung von SCHNYDER et al. (60) ist das Netherton-Syndrom eine eigenständige, paraichthyotische Genodermatose, die klinisch zwischen den kongenitalen Ichthyosen und Erythrokeratodermien einzureihen ist. HINTNER et al. (30), die bei ihren beiden Patienten einen zellulären Immundefekt nachweisen konnten, halten eine Einordnung des Netherton-Syndroms zu Syndromen mit Immundefizienz und atopieähnlicher Hautsymptomatik, wie Job-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom und Hyper-IgE-Syndrom für möglich.

Tabelle XI: Vergleichbare Merkmale zwischen Netherton-Syndrom, Erythrodermia congenita ichthyosiformis und Variable Erythrokeratodermien

Allgemein	Erythrodermia congenita ichthyosiformis	Netherton-Syndrom	Variable Erythrokeratodermie
Manifestation	konnatal	konnatal	1.-2. Lebensjahr
Erbmodus	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv
Geschlechtsbevorzugung	keine	2 / 3 ♀	keine
Assoziierte Symptome	vorhanden	vorhanden	keine
Histologie	Akanthose Orthohyperkeratose Papillomatose	"Keratokolloid" intra- u. subcorneale Vesikel	Akanthose Hyperkeratose
Atopie	keine	2 / 3	keine
Haaranomalie	keine	Trichorrhexis invaginata	keine
Labor pathologika	keine	AS-Ausscheidung erhöht IgE erhöht Eosinophilie zellulärer Immundefekt	keine

Granulozytenfunktionstest:

Bis auf die Chemotaxis, die im unteren Normbereich liegt, ist die in vitro Funktion der Granulozyten normal.

Zellulärer Immunstatus:

Die zellulären in vitro Werte zeigen abgesehen von einer Erhöhung der B-Zellen und der EAC-positiven Lymphozyten keine gröbere Abnormität im Bereich der Lymphozytenverteilung und Proliferationsfähigkeit auf T-B-Zell-Mitogene.

Therapie:

Unter rückfettenden Maßnahmen im Wechsel mit steroidhaltigen Externa deutlicher Rückgang der Rötung und Schuppung der Haut. Als therapieresistent erwies sich das periorale Ekzem.

7. ABBILDUNGEN

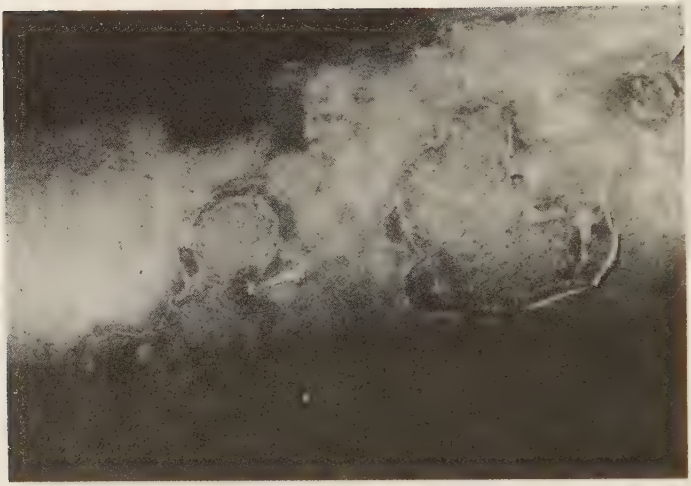

Abb. 1: Anuläre Strukturen mit doppeltem Randsaum

Abb. 2:

Lineare Erytheme mit angedeutetem doppeltem Randsaum

Abb. 3: Mediofaziales und periorales Erythem mit Vesikulo-Pusteln

Abb. 4: Periorales und perinasales, nässendes Erythem

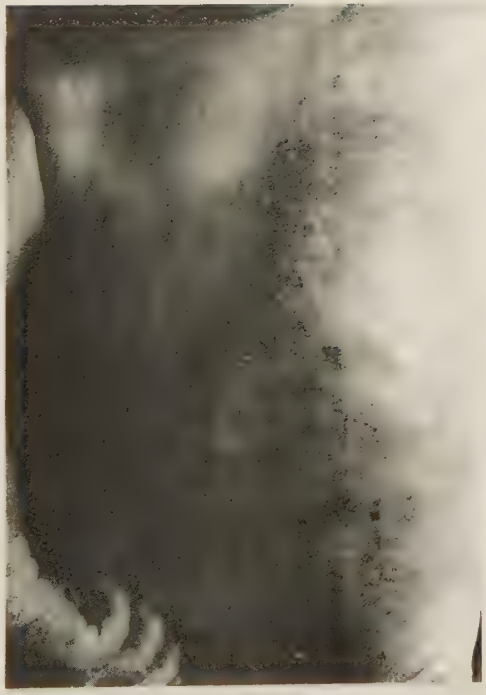

Abb. 5: Ekzemähnliche Hautveränderungen

Abb. 6: Lichenifikation

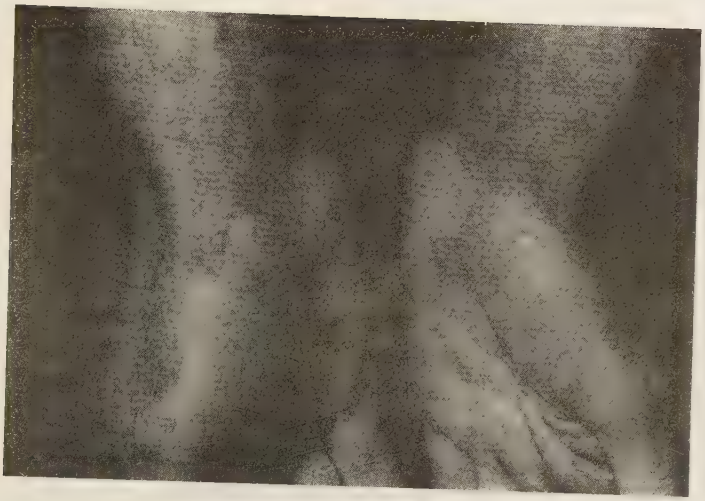

Abb. 7: Handinnenfläche frei

Abb. 8:
Fußsohle frei

Abb. 9: Kopfhaar klinisch unauffällig
Ultrastrukturell Trichorrhexis invaginata
nachweisbar

Abb. 10:

Diffuse Alopecie
mit Haarbruch

Abb. 11: Bambushaar, Trichorrhexis nodosa-artige Veränderungen

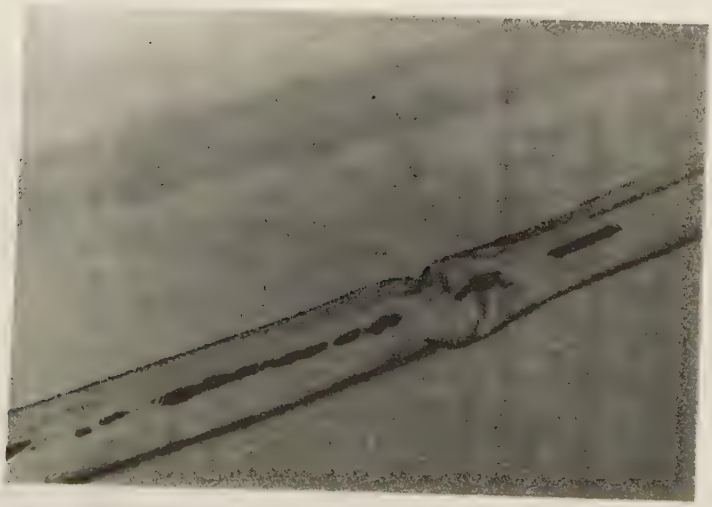

Abb. 12: Bambushaar, Leukodystrophie

Abb. 13: Zopfartige Muster

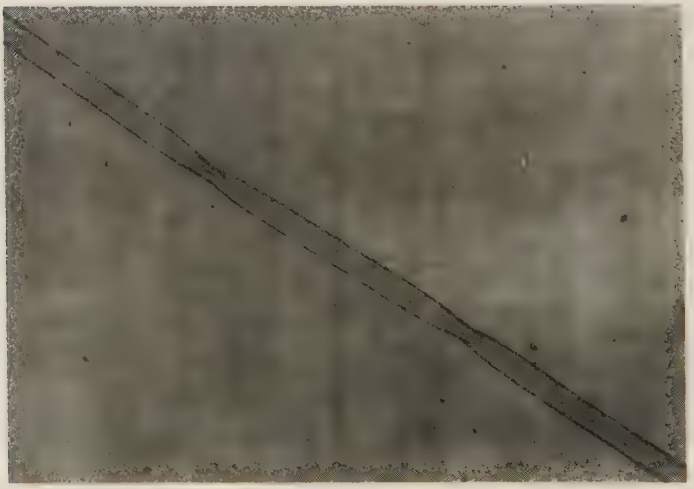

Abb. 14: Kaliberschwankungen

Abb. 15: Trichorrhexis invaginata (Invaginationsknoten)

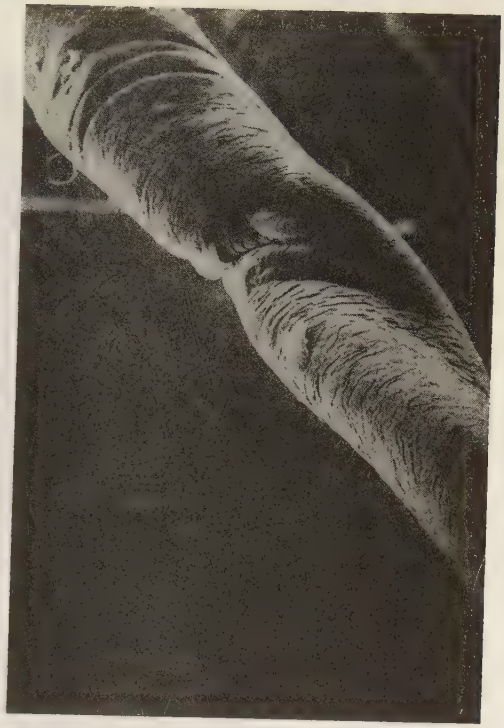

Abb. 16: Trichorrhexis invaginata (Torsionsknoten)

Abb. 17: Kutikulasporn

Abb. 18: Bruchstelle

8. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 60 Fällen der uns zugänglichen Literatur und zwei Beobachtungen der Universitäts-Hautklinik Tübingen werden Klinik, Verlauf und Therapie des Netherton-Syndroms dargestellt.
Es kann festgestellt werden, daß die Hauterscheinungen bei Geburt meist denen der trockenen Form einer Erythrodermia congenita ichthyosiformis entsprechen. Der ichthyotische Zustand der Haut schwächt sich im weiteren Verlauf entweder ab, persistiert oder wandelt sich in eine Ichthyosis linearis circumflexa um, heilt jedoch nie vollständig ab. Das Krankheitsbild ist außerordentlich variabel und kann sich innerhalb von Stunden bis Tagen ändern. Pathognomonisch ist der Nachweis einer Strukturanomalie des Haarschaftes, der fast immer möglich ist, auch dann wenn die Haare klinisch unauffällig sind. Die Erkrankung tritt sehr häufig mit einer atopischen Konstitution auf; mehrfach werden geistiger und körperlicher Entwicklungsrückstand beobachtet. Eine kausale Therapie ist zur Zeit nicht möglich.

Es wird weiterhin der Versuch unternommen, die Ätiopathogenese der Erkrankung zu erläutern. Der Nachweis einer Keratinisationsstörung an Haut und Haaren macht es wahrscheinlich, daß in beiden Fällen eine primäre Störung der Keratinmatrix zur mangelhaften Bildung und Vernetzung der Keratinfilamente und zur Bildung eines krankhaften Keratins führt. Dabei könnte es sich in beiden Fällen um eine verwandte bzw. identische Verhornungsanomalie handeln, wobei die Trichorrhexis invaginata eine follikuläre Manifestation der Ichthyosis linearis circumflexa ist.

Weiterhin wird eine Gegenüberstellung von Ichthyosis linearis circumflexa und Netherton-Syndrom vorgenommen. Die gleichen histologischen und ultrastrukturellen Befunde lassen den Schluß zu, daß es sich um genotypisch gleiche Varianten derselben Krankheit handelt mit unterschiedlicher Expressivität im Phänotyp.

Zum Schluß wird die Krankheit gegenüber verwandten Keratosen abgegrenzt. Eine zwanglose Einordnung in die Gruppe der Ichthyosen, speziell der Ichthosis congenita oder der variablen Erythrokeratodermien, scheint nicht möglich. Die Einreihung zwischen den kongenitalen Ichthyosen und den Erythrokeratodermien mit besonderer Korrelation zur Neurodermitis atopica wird dem Krankheitsbild gerechter.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMSON, J.E.B.: Ichthyosis linearis circumflexa und Netherton-Syndrom bei idiopathischem Zwergwuchs.
Proc. roy. Soc. Med. (Lond.) 66, 624 - 625 (1973)
Ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 134, 44 (1975)

2. ALBRECHT-NEBE, H., REINICKE, C., THORMANN, TH.: Das Netherton-Syndrom - ein kasuistischer Beitrag.
Derm. Monatsschr. 16, 523 - 530 (1982)

3. ALKIEWICZ, J.: Pathologische Reaktionen an den Nägeln.
In: JADASSOHN, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ergänzungswerk 1/2, 326 - 332
Springer, Berlin 1964

4. ALTMAN, J., STROUD, J.: Netherton's syndrome and ichthyosis linearis circumflexa. Psoriasiform ichthyosis.
Arch. Derm. (Chic.) 100, 551 - 558 (1969)

5. ANDREWS, G.C.: Generalised skin eruption (ichthyosis linearis circumflexa).
Arch. Derm. (Chic.) 89, 611 - 612 (1964)

6. BARRIÈRRE, H., LITOUX, P., BUREAU, B., GÉRAUT, CH.: Un cas de syndrome de Netherton. Examen en microscopie electronique à balayage.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 82, 359 - 362 (1975)

7. BAZEX, A., DUPRÉ, A.: Génodermatoses à érythèmes circinés variables.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 83, 612 - 617 (1956)

8. BAZEX, A., DUPRÉ, A.: Syndrome de Netherton. Observation précédemment publiée sous le titre: génodermatoses à érythèmes circinés variables. Érythèmes périorificiels et hypotrichose congénitale.
Bull. Soc, Fr. Derm. Syph. 78, 641 - 644 (1972)

9. CALAS, E., CASTELAIN, P.-Y.: Syndrome de Netherton.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 81, 367 - 368 (1974)

10. CALAS, E., CASTELAIN, P.-Y., POMMIER DE SANTI, P.: Syndrome de Netherton.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 82, 38 - 39 (1975)

11. COMÉL, M.: Ichthyosis linearis circumflexa.
Dermatologica (Basel) 98, 133 - 136 (1949)

12. CURBAN, G.V.: Ichthyosis linearis circumflexa; ihre Beziehungen zur Ichthyosis vulgaris.
An. bras. Derm. 48, 43 - 49 (1973)
Ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 133, 107 (1974/5)

13. CURTH, H.O.: Ichthyosis Serpentina: Bamboo Hair.
Arch. Derm. 86, 239 - 241 (1962)

14. DEGOS, R., LARRÉGUE, M.: Maladie de Netherton avec ichthyose vulgaire.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 78, 636 - 640 (1971)

15. DIMITROWA, J., GEOGIEWA, S.: Ichthyosis linearis circumflexa mit subkornealen Bläschen.
Derm. Wschr. 144, 1041 - 1046 (1961)

16. DOBRESCU, A., KURSKY, V., GEORGESCU, J., CITU, M.: Erythrokeratoderma with hypotrichosis and periorificial erythema (Basex-Durpé).
Derm.-Vener. (Bucuresti) 18, 171 - 175 (1973)
Ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 133, 33 (1974/5)

17. DUPERRAT, B., PUISSANT, A., BLANCHET-BARDON, C. HOMAREAU, S., DELANOE, J.: Netherton-Syndrom.
Ann. Derm. Vénér. 104, 568 - 569 (1977)
Ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 140, 260 (1978)

18. DUPRÉ, A., BONAFÉ, J.-L., CARRÈRE, S.: Ichthyose Linéaire Circonflexe de Comel Et Syndrome De Netherton. Conception Générale.
Ann. Derm. Ven. (Paris) 105, 49 - 54 (1978)

19. EHLERS, G., GOLDSCHALD, I., KRAUSE, W.: Ichthyosis linearis circumflexa Comèl mit bullöser Variation.
Z. Haut-Geschl.Kr. 44, 129 - 134 (1969)

20. FANINGER, A.: Ein Beitrag zur Kenntnis der kongenitalen ichthyosiformen Zustände der Haut.
Dermatologica 122, 449 - 454 (1961)

21. FLECK, M.: Ichthyosis linearis circumflexa (Comèl).
Z. Haut-Geschl.Kr. 105, 82 (1959)

22. FLEGER, J., BOKONJIC, M., SALAMON, T.: Ein Fall von Ichthyosis linearis circumscripta.
Z. Haut-Geschl.Kr. 41, 186 - 189 (1966)

23. FRANK, H.: Ichthyosis linearis circumflexa.
Hautarzt 7, 421 - 422 (1956)

24. FRENK, E., MEVORAH, B.: Ichthyosis linearis circumflexa Comèl with trichorrhexis invaginata (Netherton's symdrom). An ultrastructural study of the skin changes.
Arch. Derm. Forsch. 245, 42 - 49 (1972)

25. GAHLEN, W.: Keratosen.
In: GOTTRON, H.A. und SCHÖNFELD, W.: Dermatologie und Venerologie. Bd. IV, 77 - 123
G. Thieme, Stuttgart 1960

26. GIANOTTI, F.: La maladie de Netherton. Etude de deux cas et des rapports avec les génodermatoses érythèmatodes-quamatives circinées variables.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 96, 147 - 156 (1969)

27. GREITHER, A.: Systemische Keratosen.
In: JADASSOHN, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ergänzungswerk III/2, 1 - 262
Springer, Berlin 1969

28. GREITHER, A.: Ichthyosis linearis circumflexa, Comèl (bullöse Variante).
Z. Haut-Geschl.Kr. 47, 635 (1972)

29. HERSLE, K.: Netherton's disease and ichthyosis linearis circumflexa. Report of a case and review of the literature.
Acta. derm.-vener. 52, 298 - 302 (1972)

30. HINTNER, H., JASCHKE, E., FRITSCH, P.: Netherton-Syndrom: Abwehrschwäche, generalisierte Verrukose und Karzinogenese. Hautarzt 31, 428 - 432 (1980)

31. HURWITZ, S., KIRSCH, N., MC. GUIRE, J.: Reevaluation of ichthyosis and hair shaft abnormalities. Arch. Derm. (Chic.) 103, 266 - 271 (1971)

32. JULIUS, C.E., KEERAN, M.: Netherton's Syndrome in a Male. Arch. Derm. (Chic.) 104, 422 - 424 (1971)

33. KUSKE, H., PASCHHOUD, J.M., SOLTERMANN, W.: Casus pro diagnosi. Dermatologica (Basel) 114, 306 - 307 (1957)

34. KUSKE, H., KREBS, A., ZALA, L.: Netherton-Syndrom. Dermatologica (Basel) 141, 145 - 146 (1970)

35. LADJIMI, R., GHARBI, M.R., SFAR, Z., PUISSANT, A., JOMAA, B., KAMOUN, R., BEN SALEM, N., DUBOS, G.: Syndrome de Netherton. Bull. Soc, Fr. Derm. Syph. 83, 284 - 285 (1976)

36. LITVINOK, N.V., TUZOVA, Z.M.: On ichthyosis linearis circumflexa. Vestn. Vener. Derm. 40, 70 - 72 (1966)
Ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 123, 116 (1967)

37. MAHRLE, G., ORTHENBERGER, D.: Trichorrhexis invaginata (Bambushaare). Z. Haut-Geschl.Kr. 47, 1005 - 1006 (1972)

38. MANOK, M.: Noch ein weiterer Fall von Ichthyosis linearis circumflexa.
Hautarzt 9, 461 - 463 (1958)

39. METZ, G.: Erythrokeratodermien.
In: KORTING, G.W.: Dermatologie in Praxis und Klinik. Bd. II, 21.17.
G. Thieme, Stuttgart 1980

40. MEVORAH, B., FRENK, E.: Ichthyosis linearis circumflexa Comèl with trichorrhexis invaginata (Netherton's Syndrome). A light microscopical study of the skin changes.
Dermatologica (Basel) 149, 193 - 200 (1974)

41. MEVORAH, B., FRENK, E., BROOKE, E.M.: Ichthyosis linearis circumflexa Comèl. A clinico-statistical approach to its relationship with Netherton's Syndrome.
Dermatologica (Basel) 149, 201 - 209 (1974)

42. MICHALOWSKI, R., URBAN, J., KUCHARSKA, D.: Netherton-Syndrom mit Alopezie und Prolinurie.
Hautarzt 29, 205 - 208 (1978)

43. MIESCHER, G., FISCHER, E., PLÜSS, J.: Kongenitale circinäre Dermatose, Typus Eczématide papulo-circinée migratrice Darier.
Dermatologica (Basel) 108, 403 - 404 (1954)

44. NAGATA, T.: Netherton's Syndrome which Responded to Photochmeotherapy.
Dermatologica (Basel) 161, 51 - 56 (1980)

45. NETHERTON, E.W.: A unique case of trichorrhexis nodosa - 'bamboo hairs'.
Arch. Derm. (Chic.) 78, 483 - 487 (1958)

46. NIKULIN, A., SALAMON, T.: Über die Entstehung der Nodositäten der Haare beim Netherton-Syndrom. Polarisationsmikroskopische Untersuchungen.
Z. Haut-Geschl.Kr. 44, 1015 - 1022 (1969)

47. NÖDL, F.: Ichthyosis linearis circumflexa, Comèl.
Z. Haut-Geschl.Kr. 47, 759 - 761 (1962)

48. ORFANOS, C.E., MAHRLE, G., SALAMON, T.: Netherton-Syndrom. Ichthyosiforme Hautveränderungen und Trichorrhexis invaginata. Nachweis eines krankhaft veränderten Cortexkeratins im Haar.
Hautarzt 22, 397 - 409 (1971)

49. ORFANOS, C.E.: Netherton-Syndrom (Ichthyosis circumflexa Comèl und Bamboo-Haare).
Z. Haut-Geschl.Kr. 53, 620 - 622 (1978)

50. PORTER, P.S., STARKE, J.C.: Netherton's Syndrome.
Arch. Dis. Childh. 43, 319 - 322 (1968)

51. PRICE, V.H.: 2. Mit erhöhter Haarbrüchigkeit einhergehende Anomalien.
2.1. Bambushaar (Trichorrhexis invaginata).
In: ORFANOS, C.E.: Haar- und Haarkrankheiten.
G. Fischer, Stutgart-New York 1979

52. REILHAC, G.: Erythèmes circinés variables, érythèmes périorificiels et hypotrichose congénitaux.
Ann. Derm. Syph. 83, 450 (1956)

53. RUBISZ-BRZEZINSKA, J., SZCZEKLIK-FRANEK, A., MUSIALOWCIZ, D., SMIGLA, A.:
Netherton's Syndrome.
Przegl. Derm. 66, 519 - 524 (1979)
Ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 144, 67 (1980/1)

54. RUZICKA, J., JORDA, V., ROTSCHILD, L.:
Beitrag zur Pathogenese der Ichthyosis linearis circumflexa (Comèl).
Derm. Wschr. 148, 301 - 309 (1963)

55. SALAMON, T., LAZOVIĆ, O., BOGDANOVIĆ, B., NIKULIN, A.:
Das Syndrom von Netherton.
Z. Haut-Geschl.Kr. 46, 9 - 17 (1971)

56. SALAMON, T., LAZOVIĆ, O., STENEK, S.:
Über das Netherton-Syndrom.
Hautarzt 23, 66 - 71 (1972)

57. SANTOIANNI, P., ARGENZIANO, G.:
Eritrocheratodermie variabili: ittiosi lineare circonflessa (Comèl).
Minerva derm. 43, 465 - 475 (1968)
Ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 125, 469 (1969)

58. SCHNEIDER, W., COPPENRATH, R., BOCK, H.D.:
Ichthyosis linearis circumflexa (Comèl) bei familiärem Auftreten von Ichthyosis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 215, 79 - 92 (1962)

59. SCHNYDER, U.W., KLUNKER, W.:
Erbliche Verhornungsstörungen der Haut.
In: JADASSOHN, J.: Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten. Ergänzungswerk, Bd. VII, 861 - 945.
Springer, Berlin 1966

60. SCHNYDER, U.W.: WIEGAND, K.: Haaranomalien bei Ichthyosis linearis circumflexa Comèl. Hautarzt 19, 494 - 499 (1968)

61. SEDLACEK, V., KRENAR, J.: Ein Eitrag zur Symptomatologie der Ichthyosis linearis circumflexa Comèl (ein Fall mit genitoanaler Papillomatose). Hautarzt 9, 390 - 397 (1971)

62. STANKLER, L., COCHRANE, T.: Netherton's disease in two sisters. Brit. J. Derm. 79, 187 - 196 (1967)

63. STEVANOVIĆ, D.V.: Multiple defects of the hair shaft in Netherton's disease. Association with ichthyosis linearis circumflexa. Brit. J. Derm. 81, 851 - 857 (1969)

64. STORCK, H., SCHNYDER, U.W., SCHWARZ, K.: Ein weiterer Fall von Ichthyosis linearis circumflexa. Dermatologica 121, 141 (1966)

65. STORCK, H., SCHNYDER, U.W., SCHWARZ, K.: Kongenitale ekzematoide circinäre Dermatose (sog. Ichthyosis linearis circumflexa Comèl). Dermatologica (Basel) 122, 306 (1961)

66. TAY, Ch.T.: Ichthyosiform Erythroderma, Hair Shaft Abnormalities, and Mental and Growth Retardation. Arch. Derm. (Chic.) 104, 4 - 13 (1971)

67. THORNE, E.G., ZELICKSON, A.S., MOTTAZ, J.H., KATZ, H.I., DEATON, B.H.:
Netherton's syndrome.
Arch. derm. Res. 253, 177 - 183 (1975)

68. VELLER FORNASA, C., FALDARINI, G., BEZZE, G.:
Ein Fall von Netherton-Syndrom.
G. Minverva derm. 113, 859 - 861 (1978)
Ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 145, 116 (1981)

69. VINEYARD, W.R., LUMPKIN, L.R., LAWLER, J.C.:
Ichthyosis linearis circumflexa. A variant of congenital ichthyosiform erythroderma.
Arch. Derm. (Chic.) 83, 630 - 635 (1961)

70. WILKINSON, R.D., BROWN, R.P., CURTIS, G.H.:
Congenital Ichthyosiform Erythroderma with "Bamboo Hairs" and Atopic Diathesis "Netherton-Syndrome".
Arch. Derm. (Chic.) 83, 518 - 521 (1961)

71. WILKINSON, R.D., CURTIS, G.H., HAWK, W.A.:
Netherton's disease - trichorrhexis invaginata (bamboo hair), congenital ichthyosiform erythroderma and the atopic diathesis. A histopathologic study.
Arch. Derm. (Chic.) 89, 46 - 54 (1964)

72. ZINA, A.M., BUNDINO, S.:
Ichthyosis linearis circumflexa Comèl and Netherton's Syndrome an Ultrastructural Study.
Dermatologica 158, 404 - 412 (1979)

Herrn Professor Dr.med. G. Lischka danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Betreuung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 26. Januar 1949 wurde ich, Peter Seitz, als einziges Kind der Eheleute Josef und Maria Seitz in Buchen geboren.

Von 1955 bis 1960 besuchte ich die Grundschule meines Heimatortes und wechselte dann an das Gymnasium Buchen, wo ich 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Danach studierte ich ein Semester Psychologie an der Universität Mainz.

Im April 1969 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen.

Im Anschluß daran studierte ich zwei weitere Semester Psychologie an der Universität Mainz. Zum Wintersemester 1971 wechselte ich an die Universität Freiburg, wo ich das Studium der Medizin aufnahm.

Am 18. Oktober 1978 habe ich den dritten Teil der ärztlichen Prüfung in Freiburg abgelegt.

Am 1. November 1978 begann ich die Ausbildung zum Hautarzt an der dermatologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Rottweil.

Seit 1. Juli 1979 bin ich als Wissenschaftlicher Angestellter an der Universitäts-Hautklinik Tübingen tätig, wo ich im März 1983 die Anerkennung als Hautarzt erhielt.